

Université de Poitiers

Faculté de Médecine et Pharmacie

ANNEE 2017

THESE

**POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE
(Décret du 16 janvier 2004)**

Présentée et soutenue publiquement

le 10 Octobre 2017 à Poitiers

par Mr Clément SOUFFES

Prise en charge des hypokaliémies modérées à sévères dans un service d'urgence. Evaluation des pratiques professionnelles dans le service des urgences du CHU de Poitiers.

COMPOSITION DU JURY

Président : Monsieur le Professeur Olivier MIMOZ

Membres : Monsieur le Professeur Bertrand DEBAENE

Monsieur le Professeur Thierry HAUET

Monsieur le Docteur Arnaud CHAUDET

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Arnaud CHAUDET

Le Doyen,

Année universitaire 2017 - 2018

LISTE DES ENSEIGNANTS DE MEDECINE

Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers

- AGIUS Gérard, bactériologie-virologie (**surnombre jusqu'en 08/2018**)
- ALLAL Joseph, thérapeutique
- BATAILLE Benoît, neurochirurgie
- BRIDOUX Frank, néphrologie
- BURUCOA Christophe, bactériologie – virologie
- CARRETIER Michel, chirurgie générale
- CHEZE-LE REST Catherine, biophysique et médecine nucléaire
- CHRISTIAENS Luc, cardiologie
- CORBI Pierre, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- DAHYOT-FIZELIER Claire, anesthésiologie – réanimation
- DEBAENE Bertrand, anesthésiologie réanimation
- DEBIAIS Françoise, rhumatologie
- DROUOT Xavier, physiologie
- DUFOUR Xavier, Oto-Rhino-Laryngologie
- FAURE Jean-Pierre, anatomie
- FRASCA Denis, anesthésiologie-réanimation
- FRITEL Xavier, gynécologie-obstétrique
- GAYET Louis-Etienne, chirurgie orthopédique et traumatologique
- GICQUEL Ludovic, pédopsychiatrie
- GILBERT Brigitte, génétique
- GOMBERT Jean-Marc, immunologie
- GOUJON Jean-Michel, anatomie et cytologie pathologiques
- GUILLEVIN Rémy, radiologie et imagerie médicale
- HADJADJ Samy, endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
- HAUET Thierry, biochimie et biologie moléculaire
- HOUETO Jean-Luc, neurologie
- INGRAND Pierre, biostatistiques, informatique médicale
- JAAFARI Nematollah, psychiatrie d'adultes
- JABER Mohamed, cytologie et histologie
- JAYLE Christophe, chirurgie thoracique t cardio-vasculaire
- KARAYAN-TAPON Lucie, cancérologie
- KEMOUN Gilles, médecine physique et de réadaptation (**en détachement**)
- KRAIMPS Jean-Louis, chirurgie générale
- LECRON Jean-Claude, biochimie et biologie moléculaire
- LELEU Xavier, hématologie
- LEVARD Guillaume, chirurgie infantile
- LEVEQUE Nicolas, bactériologie-virologie
- LEVEZIEL Nicolas, ophtalmologie
- LEVILLAIN Pierre, anatomie et cytologie pathologiques (**surnombre jusqu'en 12/2017**)
- MACCHI Laurent, hématologie
- MARECHAUD Richard, médecine interne (**émérite à/c du 25/11/2017**)
- MAUCO Gérard, biochimie et biologie moléculaire (**surnombre jusqu'en 08/2018**)
- MEURICE Jean-Claude, pneumologie
- MIGEOT Virginie, santé publique
- MILLOT Frédéric, pédiatrie, oncologie pédiatrique
- MIMOZ Olivier, anesthésiologie – réanimation
- NEAU Jean-Philippe, neurologie
- ORIOT Denis, pédiatrie
- PACCALIN Marc, gériatrie
- PERAULT Marie-Christine, pharmacologie clinique
- PERDRISOT Rémy, biophysique et médecine nucléaire
- PIERRE Fabrice, gynécologie et obstétrique
- PRIES Pierre, chirurgie orthopédique et traumatologique
- RICHER Jean-Pierre, anatomie
- RIGOARD Philippe, neurochirurgie
- ROBERT René, réanimation
- ROBLOT France, maladies infectieuses, maladies tropicales
- ROBLOT Pascal, médecine interne
- RODIER Marie-Hélène, parasitologie et mycologie
- SAULNIER Pierre-Jean, thérapeutique
- SILVAIN Christine, hépato-gastro- entérologie
- SOLAU-GERVAIS Elisabeth, rhumatologie
- TASU Jean-Pierre, radiologie et imagerie médicale
- THIERRY Antoine, néphrologie
- THILLE Arnaud, réanimation
- TOUGERON David, gastro-entérologie
- TOURANI Jean-Marc, cancérologie
- WAGER Michel, neurochirurgie

Maîtres de Conférences des Universités-Praticiens Hospitaliers

- ALBOUY-LLATY Marion, santé publique
- BEBY-DEFAUX Agnès, bactériologie – virologie
- BEN-BRIK Eric, médecine du travail (**en détachement**)
- BILAN Frédéric, génétique
- BOURMEYSTER Nicolas, biologie cellulaire
- CASTEL Olivier, bactériologie - virologie – hygiène
- COUDROY Rémy, réanimation
- CREMNITER Julie, bactériologie – virologie
- DIAZ Véronique, physiologie
- FEIGERLOVA Eva, endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
- FROUIN Eric, anatomie et cytologie pathologiques
- GARCIA Magali, bactériologie-virologie
- LAFAY Claire, pharmacologie clinique
- PERRAUD Estelle, parasitologie et mycologie
- RAMMAERT-PALTRIE Blandine, maladies infectieuses
- SAPANET Michel, médecine légale
- SCHNEIDER Fabrice, chirurgie vasculaire
- THUILLIER Raphaël, biochimie et biologie moléculaire

Professeur des universités de médecine générale

- BINDER Philippe
- GOMES DA CUNHA José

Maître de conférences des universités de médecine générale

- BOUSSAGEON Rémy (**disponibilité d'octobre à janvier**)

Professeurs associés de médecine générale

- BIRAULT François
- PARTHENAY Pascal
- VALETTE Thierry

Maîtres de Conférences associés de médecine générale

- AUDIER Pascal
- ARCHAMBAULT Pierrick
- BRABANT Yann
- FRECHE Bernard
- MIGNOT Stéphanie
- VICTOR-CHAPLET Valérie

Enseignants d'Anglais

- DEBAIL Didier, professeur certifié
- LOVELL Brenda Lee, maître de langue étrangère

Professeurs émérites

- EUGENE Michel, physiologie (08/2019)
- GIL Roger, neurologie (08/2020)
- GUILHOT-GAUDEFFROY François, hématologie et transfusion (08/2020)
- HERPIN Daniel, cardiologie (08/2020)
- KITZIS Alain, biologie cellulaire (16/02/2019)
- MARECHAUD Richard, médecine interne (**émérite à/c du 25/11/2017 – jusque 11/2020**)
- POURRAT Olivier, médecine interne (08/2018)
- RICCO Jean-Baptiste, chirurgie vasculaire (08/2018)
- SENON Jean-Louis, psychiatrie d'adultes (08/2020)
- TOUCHARD Guy, néphrologie (08/2018)

Professeurs et Maîtres de Conférences honoraires

- ALCALAY Michel, rhumatologie
- ARIES Jacques, anesthésiologie-réanimation
- BABIN Michèle, anatomie et cytologie pathologiques
- BABIN Philippe, anatomie et cytologie pathologiques
- BARBIER Jacques, chirurgie générale (ex-émérite)
- BARRIERE Michel, biochimie et biologie moléculaire
- BECQ-GIRAUDON Bertrand, maladies infectieuses, maladies tropicales (ex-émérite)
- BEGON François, biophysique, médecine nucléaire
- BOINOT Catherine, hématologie – transfusion
- BONTOUX Daniel, rhumatologie (ex-émérite)
- BURIN Pierre, histologie
- CASTETS Monique, bactériologie -virologie – hygiène
- CAVELLIER Jean-François, biophysique et médecine nucléaire
- CHANSIGAUD Jean-Pierre, biologie du développement et de la reproduction
- CLARAC Jean-Pierre, chirurgie orthopédique
- DABAN Alain, oncologie radiothérapie (ex-émérite)
- DAGREGORIO Guy, chirurgie plastique et reconstructrice
- DESMAREST Marie-Cécile, hématologie
- DEMANGE Jean, cardiologie et maladies vasculaires
- DORE Bertrand, urologie (ex-émérite)
- FAUCHERE Jean-Louis, bactériologie-virologie (ex-émérite)
- FONTANEL Jean-Pierre, Oto-Rhino Laryngologie (ex-émérite)
- GRIGNON Bernadette, bactériologie
- GUILLARD Olivier, biochimie et biologie moléculaire
- GUILLET Gérard, dermatologie
- JACQUEMIN Jean-Louis, parasitologie et mycologie médicale
- KAMINA Pierre, anatomie (ex-émérite)
- KLOSSEK Jean-Michel, Oto-Rhino-Laryngologie
- LAPIERRE Françoise, neurochirurgie (ex-émérite)
- LARSEN Christian-Jacques, biochimie et biologie moléculaire
- MAGNIN Guillaume, gynécologie-obstétrique (ex-émérite)
- MAIN de BOISSIERE Alain, pédiatrie
- MARCELLI Daniel, pédopsychiatrie (ex-émérite)
- MARILLAUD Albert, physiologie
- MENU Paul, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire (ex-émérite)
- MORICHAU-BEAUCHANT Michel, hépato-gastro-entérologie
- MORIN Michel, radiologie, imagerie médicale
- PAQUEREAU Joël, physiologie
- POINTREAU Philippe, biochimie
- REISS Daniel, biochimie
- RIDEAU Yves, anatomie
- SULTAN Yvette, hématologie et transfusion
- TALLINEAU Claude, biochimie et biologie moléculaire
- TANZER Joseph, hématologie et transfusion (ex-émérite)
- VANDERMARCO Guy, radiologie et imagerie médicale

REMERCIEMENTS

Monsieur le Professeur Mimosz,

Professeur d'Anesthésie et Réanimation, Chef de service des Urgences du CHU de Poitiers, Coordonnateur du DESC de Médecine d'Urgence.

Vous me faites l'honneur de présider le jury de cette thèse et je vous en remercie. Je tenais particulièrement à vous remercier de m'avoir permis d'accéder à la formation du DESC de médecine d'Urgence que vous coordonnez depuis plusieurs années. Vous m'avez ainsi ouvert les portes d'un métier que j'admire et qui me passionne. Je tenais également à vous remercier pour la qualité et la haute valeur de la formation que vous y proposez, dont le niveau est indiscutable. Enfin, plus personnellement, je tenais à vous remercier de m'avoir donné, au sein de mon cursus d'interne, les conseils nécessaires pour le terminer de manière optimale.

Recevez ici, le témoignage de ma gratitude et de mon plus grand respect.

Aux membres du jury,

Monsieur le Professeur Debaene, Professeur d'Anesthésie et Réanimation au CHU de Poitiers. Vous me faites l'honneur de juger ce travail. Nos chemins ne se sont jamais croisés et vous avez pourtant accédé, sans hésitation, à ma requête. Cela renforce mon estime pour les Professeurs qui, comme vous, améliorent au quotidien la formation des médecins tout en restant accessibles. Recevez ici, mon profond respect et mes plus sincères remerciements.

Monsieur le Professeur Hauet, Professeur de Biochimie, Praticien Hospitalier, Directeur de l'IRTOMIT U1082 INSERM. Vous avez accepté ma demande sans hésiter; c'est pour moi un honneur de vous compter parmi les membres de ce jury de thèse. Je vous remercie sincèrement de juger ce travail. Recevez ici, le témoignage de mon respect et de ma sincère reconnaissance.

A mon directeur de thèse,

Monsieur le Docteur Arnaud Chaudet, Médecin Généraliste à Scorbé-Clairveaux et Praticien aux Urgences du CHU de Poitiers. Je te remercie sincèrement d'avoir accepté de diriger mon travail de thèse. Tes précieux conseils, ta persévérance et ta disponibilité m'ont aidé à mener à terme cette étude. J'ai particulièrement apprécié de travailler avec toi pendant mon internat et par la suite. Ta sympathie et tes traits d'humour s'accompagnent d'un grand professionnalisme, d'un indéniable perfectionnisme et d'une empathie qui me poussent au respect. J'espère que nos chemins se recroiseront. Je te souhaite également de parcourir, tel Pilippidès, des chemins à la hauteur de tes objectifs. Reçois ici, le témoignage de ma plus sincère admiration.

A Monsieur le Docteur Nicolas Marjanovic,

Praticien Hospitalier aux Urgences du CHU de Poitiers. Je tenais personnellement à te remercier pour ton aide précieuse et les résultats sans lesquels cette thèse n'aurait que peu de sens. Reçois ici, l'expression de ma gratitude.

Je dédie cette thèse :

A mes parents, merci pour votre soutien, vos conseils, votre simplicité. Vous êtes mon repère, mon exemple et j'espère vous rendre fiers.

A ma sœur, pour ton humour, ton caractère, ton équilibre. Je te souhaite le meilleur, tu es déjà la meilleure ! La bise à « Pierre Richard »

A ma Sarah, mon choubi, mon cœur, ma meilleure moitié. Merci de me soutenir, me supporter pour être plus exact ! Merci de faire de moi quelqu'un de meilleur. Je t'aime. S+

A papy Raymond, a mamie Jacqueline, merci d'être les grands parents que tout le monde rêverait d'avoir. Je vous aime.

A mamie Denise, je donnerais tout l'or du monde pour que tu assistes à ce moment, merci d'avoir toujours voulu le plus beau pour chacun de nous. Tu me manques, tu nous manques...

A ma famille, avec un grand F, pour votre diversité et votre richesse

A ma belle famille, Anne Marie, René et Vincent, je ne pouvais rêver de plus belle rencontre.

A mes amis, d'ici et d'ailleurs, à ceux qui sont loins mais toujours quelque part avec moi, à ceux qui y ont cru, à ceux qui m'ont rendu meilleur, à ceux qui m'ont fait rire mais aussi à celles et ceux qui vous accompagnent si bien et que j'ai la chance d'avoir rencontré! Mes bro's : Tom, Thib, Charles, Ricky, Max, Bibi, Jerem, Seb et Gui, Julien ! A Hélène et Brice, Julie, Éléonore, Nicolas, Antoine, dark poutou et ceux grâce à qui Poitiers m'a paru plus vivant. Les irremplaçables bergeracois : Marie, Charlotte, Rémi. Mes pti cognaçais (Marie, Rudy, Roger, Audrey et le reste de la fine équipe). A mes Co internes des urgences pour cet inoubliable semestre, j'espère vous revoir bientôt ! A Deirdre, pour ton inimitable accent et la finesse de ton point de vu, Marina pour ton rire maléfique et ta force pas si tranquille, Steven pour ta joie de vivre contagieuse ! Les potes du DESC sans oublier les babtous fragiles de réa med (spéciale dédicace à RLP). Enfin, à mes futurs collègues d'Angoulême. A très bientôt !!

SOMMAIRE

I. INTRODUCTION	p.9
II. GENERALITES	p.11
III. MATERIEL et METHODES	p.14
IV. RESULTATS	p.17
V. DISCUSSION	p.23
VI. CONCLUSION	p.35
ANNEXES	p.36
BIBLIOGRAPHIE	p.38
SERMENT	p.41

I. INTRODUCTION

Les dyskaliémies sont parmi les désordres métaboliques les plus fréquemment retrouvés dans la population des patients hospitalisés, notamment aux urgences. Dans une étude de 2014 de Marti et *al.*, parue dans l'European Journal of Emergency Médecine, sur les 43 805 patients admis dans un service d'urgences, il était retrouvé à l'admission 11% de patients en hypokaliémie inférieure à 3,5 mmol/l dont près de 1% en hypokaliémie sévère (moins de 2,5 mmol/l) [1]. D'autres études retrouvaient une prévalence de l'hypokaliémie de 20% chez les patients hospitalisés, et notamment pour ceux sous traitements diurétiques (10 à 40%) [2-5].

L'hypokaliémie est définie par un taux de potassium inférieur à 3,5 mmol/L. Il existe trois niveaux de sévérité : l'hypokaliémie légère (3,1 à 3,5 mmol/l), modérée (2,5 à 3,0 mmol/l) et sévère (inférieure 2,5 mmol/l). Elle est souvent découverte de manière fortuite sur le bilan biologique. Son expression clinique est inconstante et, le plus souvent, aspécifique. Selon la rapidité d'installation ou la profondeur, certaines hypokaliémies peuvent engager le pronostic vital. C'est le cas, par exemple, en cas de trouble de la conduction intracardiaque [6].

La correction de l'hypokaliémie est donc primordiale et notamment au sein des services d'urgences, véritable porte d'entrée pour la plupart des patients hospitalisés. Les troubles de la kaliémie sont également pourvoyeurs d'un surcroît de mortalité chez les patients hospitalisés [7].

Dans ce contexte, nous nous sommes intéressés aux recommandations sur la prise en charge des hypokaliémies. Il existe un consensus de la SFAR, par Garcia et *al.* en 1999 [8]. Les auteurs y insistent sur la nécessité de recharger en urgence et par voie intraveineuse une hypokaliémie sévère < 2,5 mmol/l et/ou symptomatique. Ce consensus se base sur différentes études notamment Gennari et *al.* dans le New England Journal of Medecine [3], Halperin et *al.* dans le Lancet [9], Cohn et *al.* dans le Archives of Internal Medecine [10] ou Kim et *al.* dans le Nephron [11] qui posent les bases de la physiopathologie et du traitement de l'hypokaliémie. Ces études, plus ou moins récentes, ont l'inconvénient de proposer des principes généraux qui ne sont pas forcément adaptés à la pratique de la médecine d'urgence. Elles servent néanmoins de base pour des études récentes et plus précises : Schaefer et *al.* dans

le Emergency Medicine Clinics of North America [12], Alfonzo et *al.* dans le Resuscitation [13], et plus récemment, à Corraze et *al.* dans le Journal Européen des Urgences et de Réanimation en 2007 [14] ou Hashurst et *al.* dans le Emergency medicine Practice [15]. Ces études sont plus axées sur une application dans les services d'urgence et proposent notamment une conduite à tenir pour les différentes profondeurs d'hypokaliémie. Il existe également, au CHU de Poitiers, un protocole institutionnel pour la correction de l'hypokaliémie, mais celui-ci présente plusieurs écueils. Il est en effet méconnu ; nous ne savons pas qui l'a établi et à partir de quelles références.

Le but de notre étude est d'évaluer les pratiques, dans la prise en charge et la correction des hypokaliémies modérées à sévères (inférieures ou égales à 3,0 mmol/l) au sein du service des urgences du CHU de Poitiers, concernant l'application des recommandations récentes.

II. GENERALITES

2.1 Physiopathologie

L'hypokaliémie est définie pas une kaliémie inférieure à 3,5 mmol/L. Il existe 3 niveaux de gravité selon la profondeur de la kaliémie :

- légère (3,1 à 3,5 mmol/l);
- modérée (2,5 à 3,0 mmol/l);
- sévère (inférieure à 2,5 mmol/l).

Dans les études il est retenu trois étiologies principales. La première est une carence d'apports potassiques. Elle est rare et plutôt en lien avec d'autres causes d'hypokaliémie. Elle est néanmoins plus fréquente dans les situations d'anorexie, en cas de consommation chronique d'alcool et chez les patients sous nutrition entérale insuffisamment supplémentés. La deuxième étiologie est en lien avec un excès de perte potassique. Elle est la plus fréquente et le fait de pertes digestives excessives (vomissements, aspiration gastrique, diarrhées, troisième secteur) ou de pertes rénales (alcalose métabolique, carence en magnésium, traitements diurétiques). La troisième étiologie est liée au transfert intracellulaire de potassium, dans les désordres acido-basiques ou encore les causes iatrogènes ($\beta 2$ mimétiques, insuline).

L'ECG joue un rôle essentiel dans la décision thérapeutique. Il permet de caractériser l'impact des hypokaliémies modérées (2,5 à 3,0mmol/L). Bien que non corrélés à la profondeur de la l'hypokaliémie, ces signes sont précurseurs de potentielles complications rythmiques parfois mortelles. Les signes recherchés sont :

- ondes T aplaties jusqu'à l'inversion de l'onde T,
- possible sous décalage du segment ST (aspect en S italique couché),
- ondes U plus ou moins amples,
- raccourcissement de l'espace PR allant jusqu'au BAV 1,
- bradycardie,
- allongement de l'espace QT.

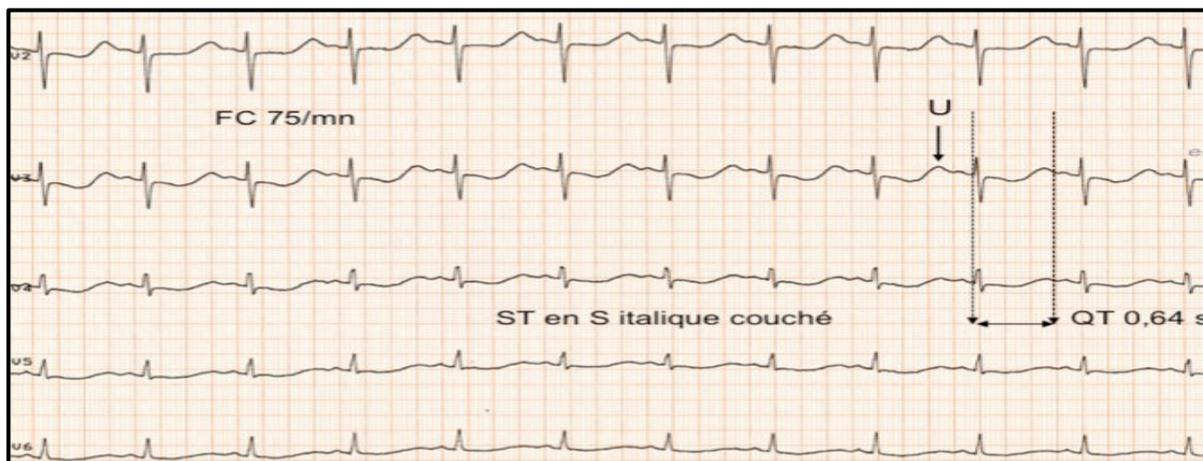


Figure 1 – Exemple d’ECG pathologique au cours d’une hypokaliémie. Source : e-cardiogram.com, consultée le 28/08/2017

2.2 Rappel des recommandations

Pour chaque hypokaliémie, la recommandation indique la nécessité de :

- rechercher les antécédents à risque de complication (cardiomyopathie ischémique, coronaropathie, trouble du rythme ou de la conduction);
- rechercher les traitements potentiellement hypokaliémiants;
- rechercher une étiologie (afin de traiter en priorité la cause);
- réaliser un ECG systématiquement, afin de rechercher des signes électriques d’hypokaliémie donc de gravité;
- rechercher et corriger une éventuelle hypomagnésémie associée.

Ensuite, pour toute hypokaliémie modérée (2,5 à 3,0 mmol/L) et asymptomatique, il est indiqué de corriger par voie orale ainsi que de procéder au traitement étiologique dès que possible. Un contrôle doit être fait à vingt-quatre heures pour évaluer l’efficacité de la correction.

En revanche, toute hypokaliémie sévère inférieure 2,5 mmol/L et/ou symptomatique, de surcroît chez des patients aux antécédents à risque de complication, doit être traitée par une recharge potassique par voie intraveineuse, sur une période de quatre à six heures. Cette correction doit se faire au pousse seringue et sous surveillance rythmique continue. La kaliémie doit être contrôlée à la fin de la recharge, puis une fois par jour jusqu’à la correction, afin d’adapter ensuite la prise en charge thérapeutique.

2.3 Objectifs de l'étude

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer l'adéquation entre les recommandations et la prise en charge des patients admis et traités dans le service des urgences du CHU de Poitiers pour une hypokaliémie inférieure ou égale à 3 mmol/L.

Les objectifs secondaires de cette étude sont d'une part, déterminer un facteur prédictif du respect ou non de la recommandation selon l'âge, le sexe ou la kaliémie initiale du patient. D'autre part, nous avons cherché à évaluer l'impact du respect des recommandations sur la mortalité et sur la correction de l'hypokaliémie à 24 heures de traitement.

III. MATERIEL ET METHODES

3.1 Schéma de l'étude :

Notre étude est une étude observationnelle, descriptive, rétrospective, monocentrique, réalisée au sein du service des urgences du CHU de Poitiers. Elle a concerné l'ensemble des secteurs dépendants des urgences adultes dans lequel les patients ont été pris en charge: la filière courte, le secteur classique, la SAUV (Service d'Accueil des Urgences Vitales) ou l'UHCD (Unité d'Hospitalisation de Courte Durée).

Elle s'est déroulée pendant la période allant du 1^{er} mai 2016 au 30 avril 2017.

Elle constitue la première partie d'une évaluation des pratiques professionnelles.

3.2 La kaliémie :

La valeur de la kaliémie retenue était la valeur la plus basse relevée dans le dossier ; dans l'intervalle de temps où le patient était présent et traité aux urgences. Le patient était inclus, que la kaliémie soit mesurée sur un bilan biochimique standard analysé par le laboratoire (CYBERLAB, développé par MIPS N.V. © 2011) ou analysée par l'automate à gaz du sang.

3.3 Population étudiée :

3.3.1 Critères d'inclusion :

La population étudiée devait :

- avoir plus de 18 ans;
- présenter une hypokaliémie $\leq 3,0$ mmol/L, au moment de l'admission ou pendant le passage aux urgences;
- avoir été traité dans le service des urgences du CHU de Poitiers, quelque soit le mode d'entrée.

3.3.2 Critères de non inclusion :

- tout patient de moins de 18 ans;
- les dossiers en doublon.

3.3.3 Critères d'exclusion :

- les hypokaliémies > 3,0 mmol/L;
- patients en fin de vie ou pour lesquels une limitation thérapeutique a été décidée;
- dossier médical incomplet.

3.4 Matériel

Les patients ont été inclus à partir du logiciel « ResUgences » (Société Intuitive, Berger Levrault) grâce à sa fonction de recherche statistique. Les critères de recherche étaient :

- le mot « hypokaliémie » dans l'observation médicale du senior;
- les mots « potassium » et « diffu-K » dans les traitements prescrits;
- le diagnostic « hypokaliémie < 2,5 mmol/L » code E87.60 de la Classification internationale des Maladies 10^{ème} révision (CIM10) en tant que diagnostic principal ou diagnostic complémentaire et associé.

Tous les dossiers ont été relus individuellement, afin de sélectionner uniquement les dossiers d'hypokaliémies inférieures ou égales à 3,0 mmol/L. Les informations manquantes concernant les antécédents, la prise en charge ou le devenir, ont été recherchées dans le dossier informatisé du patient grâce au logiciel TELEMAQUE® (v 3.7.030815).

3.5 Variables étudiés

Nous avons recensé, pour chaque patient, les différentes variables constituant les recommandations nous servant de référence :

- l'ECG : non fait, fait et normal, fait et pathologique;
- la recherche et le traitement de l'étiologie de l'hypokaliémie;
- l'étiologie de l'hypokaliémie, ensuite classée en : iatrogéniques (diurétiques ou autres traitements), causes digestives, autres causes;
- la recherche et le traitement d'une hypomagnésémie associée;
- le choix de la voie de correction (orale ou recharge intraveineuse);
- la surveillance rythmique continue des patients traités par recharge intraveineuse;
- la kaliémie à H0, H4-6;
- la kaliémie à H24.

3.6 Analyse statistique :

Le recueil de données et l'analyse statistique ont été réalisés à l'aide du logiciel Microsoft Excel®.

Il s'agit d'une analyse descriptive. Les variables quantitatives sont décrites par la médiane, les quartiles, le minimum et le maximum. Les variables qualitatives sont exprimées en effectif numérique et en pourcentage.

3.7 Ethique :

Pour cette étude, uniquement observationnelle et rétrospective, il n'a pas été nécessaire d'obtenir l'accord du comité d'éthique.

IV. RESULTATS

4.1 Flow chart

Nous avons extrait 1707 dossiers parmi lesquels 304 étaient des doublons. Après relecture de l'ensemble des dossiers, nous avons exclu les hypokaliémies supérieures à 3,0 mmol/L, les patients n'ayant pas été traités aux urgences, les patients pour qui une limitation thérapeutique ou la situation de fin de vie ont modifié la prise en charge. Sur les 1403 dossiers restants, 256 dossiers correspondaient finalement au diagnostic d'hypokaliémie inférieure ou égale à 3,0 mmol/L.

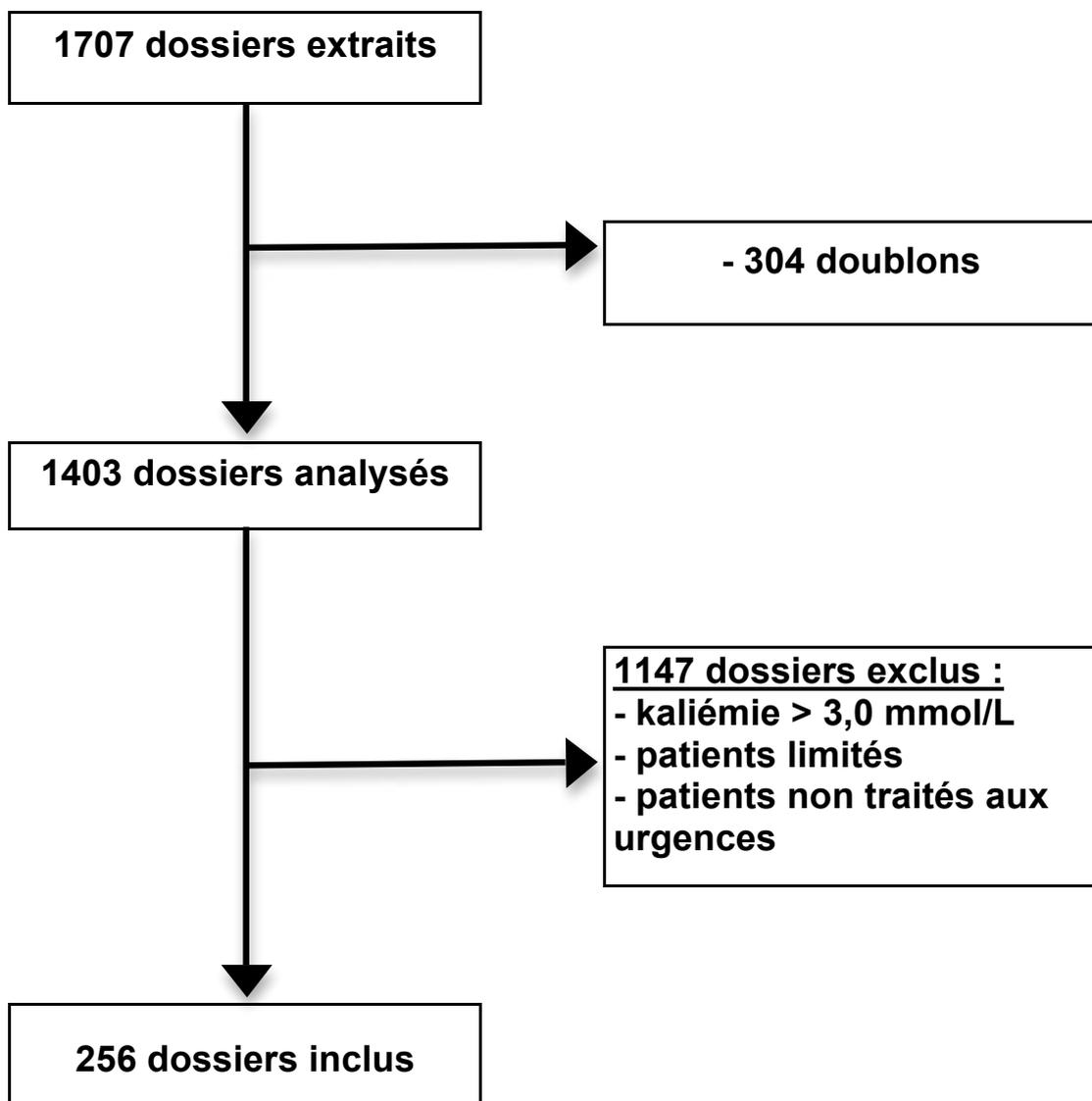


Figure 2 – organigramme d'inclusion dans l'étude

4.2 Population étudiée :

Sur les 256 patients inclus, il y avait 166 femmes (65%) et 90 hommes (35%), soit un sex-ratio de 1,85. L'âge médian des patients était de 69,5 ans [53 - 84], pour des extrêmes allant de 18 à 98 ans. Environ 35% des patients de l'étude ont plus de 80 ans.

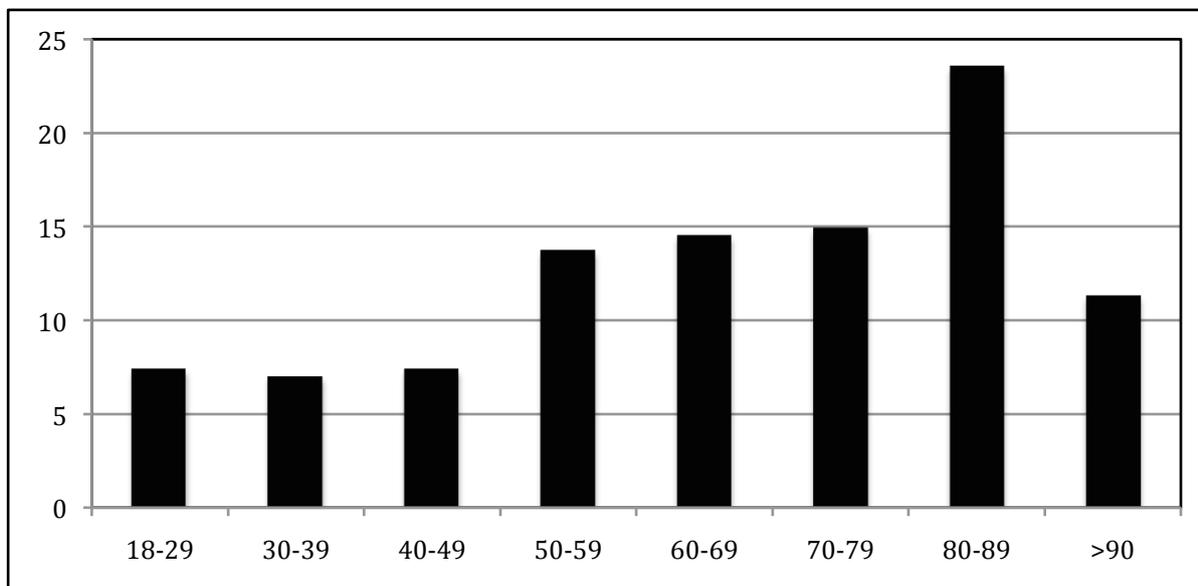


Figure 3 – Distribution des patients, par tranche de 10 ans dans la population

Légende : ordonnée : en % de l'ensemble ; abscisse : âge en année.

La médiane de la kaliémie initiale était de 2,8 [2,7-3,0] pour des extrêmes allant de 1,6 à 3,0 mmol/L. Parmi les hypokaliémies, 22 étaient sévères d'emblée (<2,5 mmol/L) soit 8,6%.

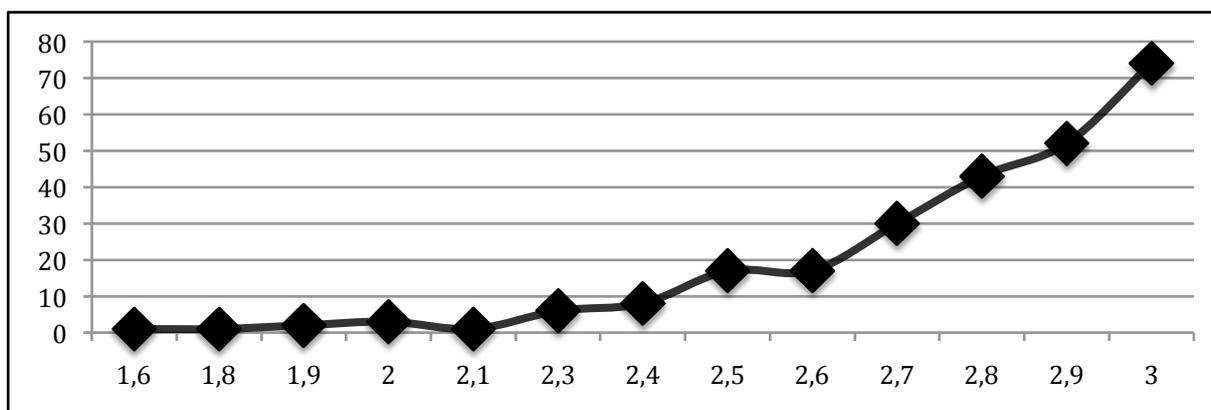


Figure 4 – distribution en nombre de patient, des kaliémies à H0

Légende : ordonnée, en nombre de patients ; en abscisse, kaliémie en mmol/L

4.3 Objectif principal

Sur la période d'un an, allant du 1^{er} Mai 2016 au 30 Avril 2017, nous avons recueillis 256 dossiers. L'analyse révèle que 252 patients (soit 98%) ont été traités. Les 4 patients non traités avaient une kaliémie allant de 2,8 à 3,0 mmol/L.

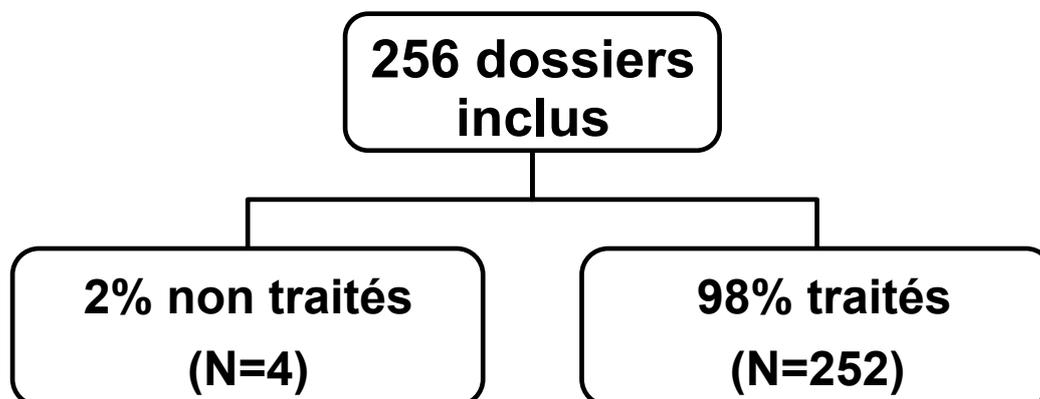


Figure 5 – organigramme des patients de l'étude selon qu'ils ont été traités ou non

En incluant tout les axes de la recommandation, il en résulte que 11 patients de l'étude sont traités selon les recommandations, soit 4,4% des patients.

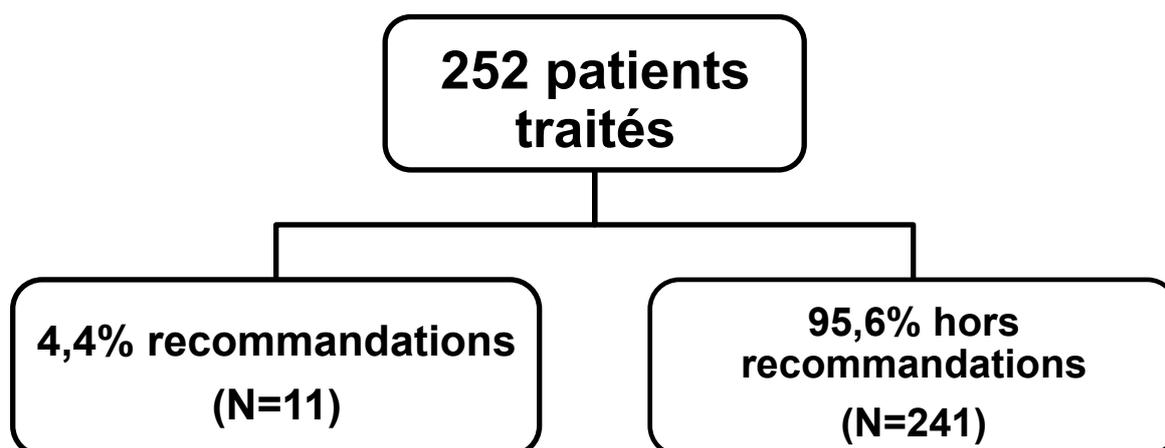


Figure 6 – Répartition des patients de l'étude, selon le respect des recommandations ou non, en nombre de patients et pourcentage.

Parmi les 241 patients traités hors recommandations, 211 (87,5%) ont été hospitalisés, nous permettant de suivre leur évolution dans les services ensuite. Les 30 patients restants (12,5%) ont été renvoyés à domicile.

4.4 Variables étudiés

Pour les 241 patients de notre étude traités « hors recommandations », le non respect des recommandations portait sur un ou plusieurs axes de celles-ci : la réalisation d'un ECG, le traitement étiologique, la surveillance rythmique continue d'une recharge intraveineuse, la recherche et le traitement d'une hypomagnésémie et enfin une voie de correction inadaptée (par voie orale ou par recharge intraveineuse).

		Patients don le critère était indiqué ou identifiable en nombre	Suivi des recommandations en % du nombre de patients
Axes de la recommandation	Magnésium	252	5.9%
	ECG	252	90%
	Traitement étiologique	229	80%
	Surveillance scopée	165	73,3%
	Traitement voie IVSE	126	90%
	Traitement voie orale	112	55%

Tableau 1 – Respect de la recommandation, en % de l'ensemble.

- Dans notre étude, 229 patients (90%) ont eut un ECG. Nous relevons également que 71 patients de notre étude avaient un ECG anormal, soit 30,5% d'hypokaliémies symptomatiques.

- Dans l'étude, 165 patients ont été traités par recharge intraveineuse. Après analyse, 121 de ces patients ont été scopés (73,3%).

- Au total, 15 patients (5,9%) ont bénéficié de la recherche et du traitement de l'hypomagnésémie.

- Nous avons cherché si la voie d'administration était correctement choisie en fonction de l'indication; sur les 238 patients pour lesquels un ECG a été réalisé. Sur les 126 patients chez qui la voie intraveineuse était indiquée, 114 patients (90%) ont été traité par cette voie. En revanche, sur les 112 patients chez qui la voie orale était indiquée, seuls 61 patients (55%) ont été traités par cette voie. Au total, 26,4% des patients ont été traités par une voie qui n'était pas indiquée.

- L'étiologie était identifiable pour 229 patients de l'étude soit 89%. Parmi eux, 183 (80%) ont bénéficié du traitement étiologique. Nous avons classé ces étiologies, selon les groupes prédéfinis précédemment, pour les 229 patients. Au total, 28,5% des hypokaliémies étaient iatrogéniques, dont 20,5% dues aux diurétiques ; Les causes digestives représentent 27,9% des hypokaliémies. Les autres causes réunies représentent 43,6% des hypokaliémies de l'étude.

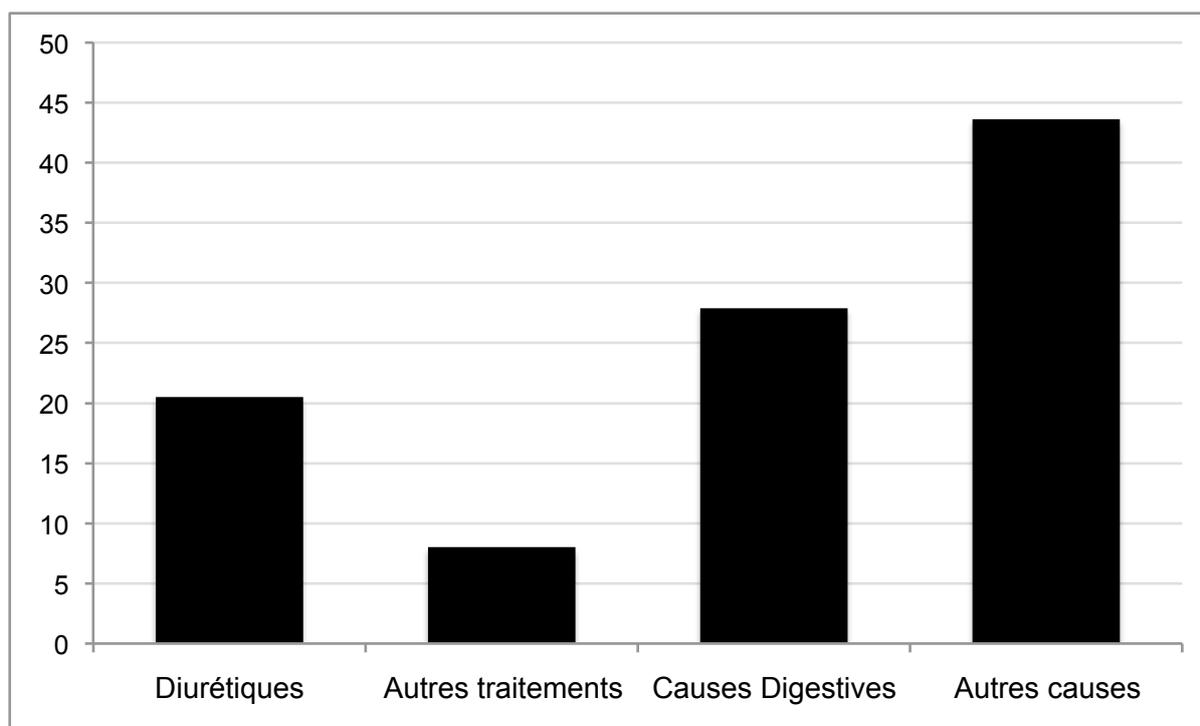


Figure 7 – Causes d'hypokaliémie

Légende : en ordonnée, en % et en abscisse, causes de l'hypokaliémie

4.5 Objectifs secondaires

4.5.1 Existe t-il une variable prédictive du respect de la recommandation ?

Parmi les variables étudiées caractérisant les patients de l'étude, aucune des trois n'est statistiquement significative avec pour le sexe du patient ($p = 0,331$), pour l'âge ($p = 0,218$) et pour la kaliémie initiale ($p = 0,202$).

Les deux groupes (recommandation et hors recommandation), pour la kaliémie initiale, étaient statistiquement comparables avec une kaliémie initiale à 2,8 [2,7 - 3,0] dans le groupe « non respect de la recommandation » et à 2,8 [2,6 – 2,9] dans le groupe « respect de la recommandation ».

4.5.2 Impact du respect ou non des recommandations sur la kaliémie à 24 heures et sur la mortalité ?

Après analyse, il n'y a pas de relation statistiquement significative avec la mortalité, que la recommandation soit respectée ou non ($p=0,742$). Il en est de même pour la kaliémie à 24 heures qui est comparable dans les deux groupes avec une kaliémie à 3,5 [3,2 - 3,7] dans le groupe « traité selon la recommandation » et 3,4 [3,0 - 3,8] dans le groupe « traité hors recommandation » ($p=0,213$).

V. DISCUSSION

5.1 Rappel des résultats :

Sur notre période d'étude, nous avons retrouvé 256 cas d'hypokaliémies modérées à sévères. Très peu de ces patients ont été traités selon les recommandations (4,4%). Ce faible taux est dû essentiellement à l'absence de prise en charge d'une hypomagnésémie associée. Si on exclut cette dernière, le suivi des recommandations est plus acceptable. La réalisation de l'ECG concerne 90% des patients, le traitement étiologique 80% et la surveillance sous scope près de trois quarts des patients. En ce qui concerne la voie d'administration, l'analyse est plus mesurée car seuls 73,6% des patients étaient traités par la voie de correction adéquate. En effet, si 90% des patients nécessitant une correction par voie intraveineuse ont été traités par la voie indiquée, seuls 55% des patients ne nécessitant qu'une correction orale de l'hypokaliémie l'ont réellement été. Dans un peu moins de la moitié des cas, ces derniers ont en effet été traités par la voie intraveineuse alors qu'elle n'était pas indiquée (*cf tableau 1*).

Dans la recherche d'un facteur prédictif de non respect de ces recommandations, aucun des facteurs parmi l'âge, le sexe ou le taux de potassium initial n'a pu être retrouvé.

Enfin le respect ou non des recommandations n'a pas eu d'impact sur la mortalité ($p=0,742$) ou la kaliémie à 24 heures ($p=0,213$), cette dernière étant corrigée dans les deux cas.

5.2 Caractéristiques de la population étudiée :

5.2.1 Épidémiologie

La population étudiée comportait 65% de femmes ce qui est comparable aux données de la littérature [1]. En revanche, l'âge médian était de 69,5 ans dont 35% de patients âgés de plus de 80 ans, ce qui est plus âgé que dans les séries publiées. Dans une étude de 2014, publiée dans l'European Journal of Emergency Medicine portant sur 43 805 patients, Marti et al.[1] retrouvaient 68% de femmes, ce qui est comparable, mais un âge médian de 56 ans, donc des patients globalement plus jeunes que dans notre étude.

5.2.2 L'hypokaliémie

L'hypokaliémie est un des troubles métaboliques les plus fréquents aux urgences ou en hospitalisation. Pour Gennari et *al.* [3], la prévalence de l'hypokaliémie est d'environ 20%, allant de 10 à 40% chez les patients sous traitements diurétiques. Dans notre étude, 8,6% des patients présentaient une hypokaliémie sévère (inférieure à 2,5 mmol/L) et 91,4% une hypokaliémie modérée (2,5 à 3,0 mmol/L). Ces chiffres sont comparables à une étude de 2001, publiée par Paltiel et *al.* [2] qui retrouvaient, pour les 975 patients inclus sur une période d'un an, une hypokaliémie sévère pour 9,2% d'entre eux et modérée pour les 90,8% autres.

Dans notre étude, 28,5% des hypokaliémies étaient secondaires à une cause iatrogénique (dont la majorité aux diurétiques), 27,9% étaient dues à des causes digestives. Ces résultats sont comparables aux données de la littérature. Pour Marti et *al.* [1], 28% des hypokaliémies sévères étaient dues aux traitements diurétiques et 27% aux causes digestives (la population intégrée étant des patients consultant aux urgences).

5.2.3 Dosage de la kaliémie

Dans notre étude, nous avons intégré tous les patients présentant une hypokaliémie inférieure ou égale à 3,0 mmol/L, quelle que soit la méthode de dosage (par une analyse biochimique en laboratoire ou sur un automate à gaz du sang). Nous nous sommes interrogés, à cette occasion, sur l'exactitude d'une kaliémie rendue par l'automate des urgences. Pour Auvet et *al.* [16], dans une étude prospective comparant les kaliémies obtenues par des automates et celles analysées en laboratoire, les valeurs étaient comparables (518 prélèvements chez 178 patients). Dans une autre étude de 2014 proposée par Moro et *al.* [17], comparant les automates embarqués de type Epoc® et une analyse biochimique en laboratoire, on ne retrouve pas de différence entre les dosages pour la kaliémie. Gupta et *al.* [18], dans une étude parue en 2016, ne retrouvaient pas non plus de différence entre un dosage de kaliémie obtenue sur un automate à gaz du sang comparé à une kaliémie analysée en laboratoire. C'est sur la base de ces arguments, que nous avons choisi d'inclure les patients pour lesquels l'hypokaliémie était relevée sur un gaz du sang.

5.3 Objectif principal :

Sur les 256 patients inclus dans l'étude, seuls quatre patients n'ont reçu aucun traitement aux urgences, soit 2% des patients. Ces quatre patients avaient des kaliémies modérées entre 2,8 et 3,0 mmol/L et étaient admis aux urgences pour un motif n'expliquant pas à première vue cette hypokaliémie. Nous pouvons donc supposer que le résultat de la kaliémie est passé inaperçu.

Sur les 252 patients traités, très peu l'ont été dans le respect des recommandations. Cela concerne essentiellement la recherche et le traitement d'une hypomagnésémie. En ne se concentrant que sur les autres points des recommandations, il ressort que plus d'un tiers des patients, n'ont pas été traité selon ces dernières. Pour 36,5% des patients, le non respect portait sur un ou plusieurs axes de la recommandation (réalisation ou non de l'ECG, surveillance rythmique continue, voie de correction). Ces chiffres sont proches d'un audit réalisé dans un hôpital anglais et publié par Jordan et *al.* [19] qui retrouvent 63% des patients traités selon les recommandations (en se concentrant sur la réalisation d'un ECG, le choix de la voie adaptée de traitement, la surveillance de la correction par des dosages répétés de kaliémie et la surveillance sous scope des patients présentant des signes d'hypokaliémie à l'ECG). Il faut noter que dans leur audit, la recherche d'une hypomagnésémie était réalisée chez 19% des patients, ce qui est plus important que dans notre étude (5.9%). Pour Paltiel et *al.* [2] le constat est identique ; leur audit réalisé dans un hôpital en Israël, retrouve une hypokaliémie non traitée selon les recommandations dans 24% des cas (pour des critères d'application des recommandations n'incluant pas le traitement d'une hypomagnésémie).

5.3.1 La recherche et le traitement d'une hypomagnésémie

Le magnésium joue un rôle essentiel dans le métabolisme du potassium. Dans une revue de la littérature, Huang et *al.* [24] soulignent le lien entre l'hypomagnésémie et l'absence de réabsorption du potassium par le tube contourné distal, secondaire au dysfonctionnement de la pompe Na-K-ATPase. Ainsi, si l'hypomagnésémie n'est pas la cause directe de l'hypokaliémie, elle l'aggrave, car elle empêche une réabsorption rénale appropriée dans des cas de pertes digestives ou rénales et explique également, que l'hypokaliémie soit potentiellement réfractaire aux traitements.

Baelher et *al.* [25] avaient démontré que l'administration de magnésium limitait l'excrétion urinaire de potassium chez les patients porteur d'un syndrome de Bartter (combinant hypokaliémie et hypomagnésémie). De même, l'administration de magnésium sans potassium, faisait remonter la kaliémie chez des patients traités par diurétiques thiazidiques. L'hypomagnésémie est un trouble métabolique, tout aussi fréquent que sous estimé. Whang et *al.* [26] estiment que 38 à 42% des hypokaliémies sont associées à une hypomagnésémie, justifiant la recherche de ce trouble et sa correction afin d'éviter les risques d'hypokaliémies réfractaires. L'hypomagnésémie est également associée à des troubles du rythme cardiaque, indépendamment de l'hypokaliémie. Dans une étude de 1994, Tsuji et *al.* [20] ont démontré que l'hypomagnésémie était associée à la survenue de complexes ventriculaires prématurés. Dans notre étude, seuls 5,8% des patients ont bénéficié de la recherche et du traitement d'une hypomagnésémie. La relecture du dossier médical de ces patients a mis en lumière que pour la plupart d'entre eux (10 patients sur 15), un avis du réanimateur ou du néphrologue avait été demandé. Ceci pourrait traduire une méconnaissance, par les praticiens des urgences, de l'intérêt du magnésium dans l'hypokaliémie.

5.3.2 L'ECG et la surveillance rythmique continue

La réalisation d'un ECG constitue un élément essentiel dans la prise en charge et les choix thérapeutiques. Dans les hypokaliémies sévères, sa réalisation doit être systématique. Si les anomalies doivent être considérées comme facteur péjoratif, elles n'influent pas sur le mode de correction. En revanche dans les hypokaliémies modérées, majoritairement représentées à 91,4% dans notre étude, des anomalies électriques conditionnent le mode de supplémentation potassique. En effet, bien que non corrélés à la profondeur de l'hypokaliémie, la présence de signes à l'ECG implique un traitement urgent, adapté, par recharge intraveineuse quelle que soit la profondeur de la kaliémie.

Dans notre étude sur les 233 patients ayant eu un ECG, 71 patients (31,5%) présentaient des signes électriques d'hypokaliémie. Seuls 10% des patients (N=23) n'ont pas eu d'ECG, la réalisation ou non de l'ECG n'étant pas liée à la profondeur de l'hypokaliémie (cf tableau 1). Aucun de ces 23 patients ne présentait une hypokaliémie sévère. Il y avait donc un risque chez ces derniers, de ne pas choisir la voie de traitement adaptée.

Cette inadéquation entre recommandations et pratique pour près d'un patient sur dix de notre étude peut avoir des effets délétères. Cela expose au risque de ne pas diagnostiquer précocement une complication rythmique, pourtant souvent satellite d'une hypokaliémie. Tsuji et *al.* [20] ont démontré une relation entre l'apparition de complexes ventriculaires prématurés et l'hypokaliémie, suivant une courbe inversement proportionnelle à la profondeur de la kaliémie, chez des sujets exempts de toute pathologie cardiaque sous-jacente par ailleurs. Dans une étude de 2013, proposée par Krijthe et *al.* [21], il est retrouvé un lien entre l'hypokaliémie et la fibrillation auriculaire. Les patients en hypokaliémie inférieure à 3,5 mmol/L présentaient un plus haut risque de fibrillation atriale (RR : 1.63, 95% IC: 1.03-2.56). Ces résultats nous alertent sur les risques de l'hypokaliémie. Kjeldsen et *al.* [22] abordent également ce sujet en démontrant que, par l'allongement de l'espace QT sur l'ECG d'un patient en hypokaliémie, le risque de trouble du rythme ventriculaire augmentait proportionnellement. Pour Ahmed et *al.* [23], l'hypokaliémie est associée à une hausse de la mortalité d'étiologie cardiaque (RR, 1.27; 95% IC, 1.06-1.51; P = 0.009).

La connaissance de ces risques cardiaques potentiels, oriente les recommandations vers la mise en place d'une surveillance rythmique continue par un scope, pendant la recharge d'une hypokaliémie par voie intraveineuse. En effet, une hypokaliémie nécessitant une recharge urgente est, par définition, une hypokaliémie soit sévère soit modérée avec troubles électriques à l'ECG. La mise en place d'une surveillance continue permet donc surtout de repérer, et donc traiter précocement, un potentiel trouble du rythme ou de la conduction intracardiaque grave. Dans notre étude, 73,3% des patients ont été « scopés » pendant un traitement par recharge intraveineuse en potassium.

5.3.3 Le traitement étiologique de l'hypokaliémie

Le traitement étiologique de l'hypokaliémie est un élément incontournable de la correction de ce trouble. La mission du praticien aux urgences, outre le traitement symptomatique, est de chercher à identifier la cause de l'hypokaliémie. Dans notre étude, 20% des patients n'ont bénéficié ni d'un bilan (ionogramme urinaire, détermination du pH) ni du traitement de l'étiologie quand celle-ci était pourtant identifiable (cf tableau 1). Ceci entraîne probablement un allongement du temps de passage aux urgences dans un service ou l'efficacité se juge aussi sur la rapidité.

Sur le plan étiologique, 28,5% des hypokaliémies étaient iatrogéniques, 20,5% uniquement dues aux traitements diurétiques. L'adaptation de posologie ou, si nécessaire, une suspension transitoire de ces traitements est une action simple mais pas systématiquement réalisée par les praticiens. Arampatzis et *al.* [28] retrouvaient un ou plusieurs traitements diurétiques chez 10% des patients admis aux urgences et une hypokaliémie chez 11% d'entre eux. Dans notre étude, près d'un tiers des patients sont âgés de 80 ans et plus. La polymédication, parfois pratiquée chez cette population de patients, doit nous inviter à apporter une attention accrue sur les potentiels effets iatrogéniques et les troubles métaboliques de ceux sous diurétiques. Dans un audit de 1995, réalisé dans un hôpital Suisse, Widmer et *al.* [29] retrouvent une hypokaliémie chez 21,1% des patients hospitalisés dont 3,8% inférieures à 3,0 mmol/L. Cette hypokaliémie était associée à un traitement diurétique de l'anse chez 24,9% des patients et chez 15,1% des patients traités par une association de diurétiques de l'anse avec un diurétique épargneur de potassium. Pour Khaw et *al.* [30], l'hypokaliémie est fréquemment associée à la prise d'un traitement diurétique justifiant de réfléchir d'une part, à l'indication de ce traitement et d'autre part, d'adapter la posologie ou suspendre transitoirement ce traitement si nécessaire.

5.3.4 Voie de correction de l'hypokaliémie :

Le choix de la voie de correction d'une hypokaliémie dépend essentiellement de sa sévérité et des symptômes qui lui sont associés. La voie orale est à privilégier pour toute hypokaliémie ne nécessitant aucun traitement urgent ou intraveineux, du fait de la simplicité d'emploi et du moindre risque de surdosage ou de complications. Le chlorure de potassium administré en intraveineux est, en effet, parfois associé à des effets secondaires, allant d'une simple gêne au point d'injection à des complications parfois gravissimes. Il est donc nécessaire de n'employer cette voie que sous une surveillance adaptée et pour des indications indiscutables. Pour guider le praticien, différentes recommandations existent. Garcia et *al.* [8] proposaient en 1999 de traiter par voie intraveineuse toute hypokaliémie sévère ou symptomatique. En 2007, Corraze et *al.* [14] proposaient un protocole adapté aux services d'urgences, invitant à traiter par voie intraveineuse, une hypokaliémie sévère ou symptomatique et de traiter par voie orale toutes les autres. Aux Etats-Unis, les recommandations sont similaires. La plus récente, de 2016, par Ashurst et *al.* [15] reprend les recommandations de Pepin et *al.* [27] en 2012 dans l'*Emergency Medicine Practice*.

Dans notre étude, près de trois quarts des patients ont été traités en adéquation avec la voie qui était indiquée. Ainsi, si 90% des patients ont bien été traités par une recharge intraveineuse qui était indiquée, cela signifie aussi que 10% des patients de l'étude ont reçu un traitement oral en lieu et place d'une recharge intraveineuse. Ce taux s'explique probablement par la problématique inhérente au temps de surveillance et d'utilisation d'un box, qu'impose cette voie de correction. Notez que nous n'avons pas considéré l'apport de potassium dans la perfusion de base comme un traitement légitime. En effet, si cette voie est mal tolérée ou arrachée, le potassium nécessaire risque de ne plus être apporté. A l'inverse, un patient déshydraté ou pour lequel nous serions tentés d'augmenter le débit de perfusion, risquerait de recevoir un excès de potassium sans monitoring particulier.

Concernant la voie orale, les résultats sont moins bons. Seuls 55% des patients pour qui cette voie était indiquée ont effectivement reçu un traitement par cette voie. Ainsi, près de la moitié de ces patients ont reçu un traitement intraveineux qui n'était pas indiqué. Ceci pourrait entraîner de fait, un temps de passage plus long aux urgences et augmente le risque de mésusage ou de complications. Cette tendance à utiliser par excès la voie de correction intraveineuse est possiblement secondaire à une volonté d'un traitement efficace et plus rapide ou peut refléter une méconnaissance des recommandations pour des kaliémies modérées asymptomatiques.

5.4 Objectifs secondaires :

5.4.1 Variables prédictives du respect de la recommandation

Dans notre étude, nous avons recherché s'il existait une variable prédictive du respect ou non des recommandations. L'âge et le sexe du patient n'étaient pas statistiquement significatives avec respectivement un ($p = 0,218$) et ($p = 0,331$). Si la kaliémie initiale a probablement orienté la voie de correction, elle n'est pas non plus une variable prédictive du respect de la recommandation ($p = 0,202$). Ceci nous indique qu'aucune des variables que nous avons étudiés dans notre population d'étude n'a influencé en faveur ou en défaveur de l'application de la recommandation. Il existe donc potentiellement d'autres variables que nous n'avons pas analysés.

5.4.2 Impact du respect des recommandations

Nous nous sommes interrogés sur l'impact du respect des recommandations sur la mortalité. Dans notre étude, l'application ou non de la recommandation ne montrait pas de différence statistiquement significative sur la mortalité ($p= 0,742$). Ces résultats sont à nuancer car si l'objectif d'appliquer les recommandations est de mieux prendre en charge les patients présentant une hypokaliémie, cela implique également diminuer la mortalité hospitalière de ces patients. Jensen et *al.* [31] retrouvent une association entre l'hypokaliémie et la mortalité avec un Hazard Ratio 2,17 (IC 95%, 1,34-3,49) pour la mortalité à sept jours et Hazard Ratio 1,90 (IC 95%, 1,18-3,06) pour la mortalité à 8-30 jours. Conway et *al.* [7] retrouvaient, pour 35 168 patients inclus sur une période de 11 ans, un Odds Ratio de 1,29 (95% IC : 1,16-1,43 ; $p<0,001$) pour la mortalité hospitalière chez les patients en hypokaliémie. Ahmed et *al.* [23] retrouvent également un lien entre l'hypokaliémie et la mortalité.

Dans un second temps, nous avons évalué l'impact des recommandations sur la correction de la kaliémie. Nous avons donc comparé les groupes de patients « traités selon les recommandations » et ceux « traités hors recommandations » en fonction de la kaliémie à 24 heures. Dans notre étude, nous n'avons pas mis en valeur une différence significative entre les deux groupes ($p = 0,213$). Ce résultat nous pousse à nous interroger sur l'intérêt de respecter la recommandation. Les praticiens choisissant de ne pas la respecter feraient en effet, preuve d'un certain pragmatisme. Nous pensons qu'il faut avant toute chose s'interroger sur la validité de notre critère.

5.5 Limites et points faibles de l'étude :

En raison de son caractère rétrospectif, notre étude peut présenter un biais de sélection. Il est en effet difficile de garantir que l'ensemble des patients ayant présenté une hypokaliémie aux urgences ait été inclus, ce diagnostic étant souvent non codé. De plus, il est possible que la prévalence de l'hypokaliémie dans notre étude soit minimisée par le fait que tous les patients passant aux urgences n'ont pas nécessairement bénéficié d'un bilan permettant son diagnostic. Néanmoins, de larges critères d'admission et une relecture des dossiers permettent de le minimiser.

Par ailleurs, l'étude est susceptible de comporter un biais d'information dans la mesure où certains dossiers, lus à posteriori, étaient peut-être incomplètement renseignés. Par exemple, certains antécédents, signes cliniques d'hypokaliémie ou la description de l'ECG n'étaient pas systématiquement consignés dans le dossier médical. Nous devions également exclure ceux pour qui l'ECG n'était pas fait du tout. Pour limiter au mieux ce biais, nous nous sommes référés aux courriers des services d'hospitalisation d'aval.

Dans notre étude, il n'y a pas d'impact statistiquement significatif du respect des recommandations sur la mortalité. Ces divergences avec la littérature s'expliquent par plusieurs raisons. D'une part, notre échantillon de patient étant limité à 256 inclus, il est difficile et peu fiable de conclure sur une variable aussi polymorphe que la mortalité. D'autre part, le suivi de la mortalité n'a pu être fait que pour les patients hospitalisés après leur passage aux urgences, excluant de fait les 12,5% de patients renvoyés à domicile. Enfin, nous n'avons pas prédéfini de paramètres de surveillance des patients hospitalisés, ni pu enregistrer leur décès après 48 heures d'hospitalisation pour la plupart. Conclure à la cause de leur décès aurait nécessité une recherche et des critères spécifiques que nous n'avons pas relevés dans notre étude.

De même, notre étude conclue à l'absence d'impact statistiquement significatif de la recommandation sur la correction de la kaliémie. Cette analyse est critiquable sur plusieurs points. En effet, nous avons choisi comme référence, la kaliémie à 24h pour comparer nos deux groupes, ce critère étant le seul dosage recommandé, commun aux deux voies de correction de l'hypokaliémie. Cela crée de fait un biais de sélection, puisque par définition nous ne pouvons inclure dans l'analyse que les patients ayant bénéficié de ce dosage, excluant ainsi ceux pour qui le dosage n'a pas été fait, fait à plus de 24 heures et ceux pour qui le contrôle biologique a été réalisé en externe. De plus, à 24 heures de la prise en charge, certains patients traités initialement par voie intraveineuse ont reçu un traitement per os par la suite. Enfin, s'il est clairement indiqué dans la recommandation de contrôler la kaliémie à la fin d'une recharge intraveineuse, donc à quatre à six heures de traitement, cela ne l'est pas pour une kaliémie traitée par voie orale. De fait, l'efficacité d'une correction intraveineuse ne se juge pas sur la kaliémie à 24 heures comme nous l'avons fait dans notre analyse. Nous pensons que notre résultat doit donc être interprété avec précaution

Dans notre étude, nous n'avons pas mis en évidence de variable prédictive de l'application de la recommandation parmi l'âge, le sexe ou la kaliémie initiale du patient. Il existe potentiellement d'autres variables, que nous n'avons pas étudié, ce qui pourrait faire l'objet d'une étude complémentaire. Le niveau d'expérience du médecin en charge, l'affluence aux urgences le jour du passage ou encore l'heure de prise en charge pourraient expliquer les différentes prises en charge.

Enfin, du fait de son caractère monocentrique et d'une durée d'inclusion d'un an, la validité externe de notre étude est limitée.

5.6 Perspectives d'avenir

Évaluer la stratégie de prise en charge de l'hypokaliémie modérée à sévère s'inscrit dans une démarche d'amélioration des pratiques professionnelles, inhérentes au bon fonctionnement d'un service. Notre étude nous a permis de constater des divergences entre nos pratiques et les recommandations en vigueur, ce qui met en lumière plusieurs axes d'améliorations.

Dans notre étude, quatre patients n'ont pas été traités. Bien que ce chiffre soit faible donc plutôt encourageant, ces hypokaliémies non traitées, probablement non vues ou oubliées, sont toutefois évitables. Il existe aux urgences un système de signalement téléphonique des valeurs anormales par le laboratoire. Bien qu'apparemment efficace, ces quatre patients en révèlent la limite; la première étant que ce n'est pas toujours le médecin en charge du patient qui reçoit l'appel. Nous proposons que toute valeur anormale apparaisse, dans le logiciel ResUrgences®, dans un encadré séparé et voyant. Celui-ci apparaîtrait à chaque ouverture du dossier du patient et ne disparaîtrait qu'une fois la case « traité » cochée par le médecin en charge.

La concordance d'une kaliémie analysée en laboratoire avec celle rendue par un automate à gaz du sang permettrait une analyse fiable et plus rapide de la kaliémie par cette dernière voie. Il serait donc peut être intéressant de proposer un dosage sur cet automate pour un patient cliniquement suspect ou présentant des anomalies évocatrices à l'ECG, ce qui permettrait de prendre en charge précocement une hypokaliémie symptomatique. Informer le personnel soignant de cette possibilité permettrait de démocratiser cette méthode.

Dans notre étude, la recherche comme le traitement d'une hypomagnésémie était le véritable maillon manquant du traitement des hypokaliémies sévères ou réfractaires. Nous notons de plus, que les patients qui en ont bénéficié étaient essentiellement ceux pour qui un avis extérieur (réanimation, néphrologie) était demandé. Bien qu'en pratique, une recherche systématique dans le ionogramme d'une hypomagnésémie, tout comme la supplémentation en magnésium de toute hypokaliémie nous semblent un peu excessif, il nous paraît indispensable de trouver une solution à ce cofacteur d'hypokaliémie majoritairement sous estimé dans notre étude. Dans un premier temps, le rajout au bilan complémentaire d'une magnésémie, tout comme du ionogramme urinaire chez un patient en hypokaliémie sévère à modérée, nous semblerait tout à fait envisageable. Cela permettrait au service des urgences de garder sa fonction première de traitement immédiat et d'orientation du patient, tout en permettant aux praticiens des services ou au médecin traitant d'un patient sortant, d'approfondir le diagnostic étiologique ainsi qu'une adaptation thérapeutique, si celle-ci s'impose. De plus, il pourrait être procédé à un apport systématique de magnésium, sans attendre le résultat du dosage biologique, chez tout patient présentant une hypokaliémie sévère ou réfractaire (c'est à dire résistante à un traitement bien conduit de première intention); son administration ne nécessitant aucun monitoring particulier. Le magnésium n'est pas non plus associé au risque secondaire d'hyperkaliémie. A noter que son administration doit être adaptée à la fonction rénale et doit faire surveiller une potentielle hypocalcémie secondaire.

Le lien entre hypokaliémie et troubles du rythme cardiaque justifie la réalisation systématique d'un ECG chez tout patient présentant ce trouble métabolique. Pour réduire le taux de patients n'en ayant pas eu (10% dans notre étude), une formation du personnel soignant et des étudiants en médecine sur ce point incontournable de la prise en charge est un axe sur lequel il faudrait insister.

La mise en place d'une surveillance rythmique continue sous scope, chez un patient traité par recharge intraveineuse, est un autre axe des recommandations que nous pouvons améliorer. Dans la pratique, il est évident qu'un patient nécessitant cette surveillance pendant quatre à six heures de recharge potassique, peut poser un problème d'organisation au sein des urgences, puisque cela nécessite de le garder tout autant de temps dans un box ou au déchoquage. Dans notre étude où, pour rappel, 45% des patients ont reçu une recharge intraveineuse qui n'était pas indiquée, un rappel des indications sur le choix de la voie de traitement adéquat,

permettrait de ne traiter que le nombre nécessaire de patients par voie intraveineuse et donc, se dispenser d'un scope et d'un box par la même occasion. La formation des médecins est donc essentielle pour d'une part, ne traiter par voie intraveineuse que les patients le nécessitant et d'autre part, pour définir la place du monitoring cardiaque dans le traitement d'une hypokaliémie.

Au total, l'instauration d'un protocole de service, disponible sous la forme d'une plaquette ainsi qu'une version informatique sur le logiciel ResUrgences® nous semble incontournable. Celui-ci pourrait rappeler les principes thérapeutiques ainsi que le bilan complémentaire, pour les différentes catégories d'hypokaliémies. Le *Gloucestershire Hospitals* proposait en 2010 un protocole [annexe1] adapté aux recommandations actuelles et facilement utilisable au quotidien. La réalisation de ce protocole serait discutée au sein du service afin de susciter l'implication du personnel soignant et de garantir l'adhésion la plus large possible. Nous proposons, en annexe 2, un exemple de protocole qui pourrait être utilisé aux urgences. Celui-ci reste bien sûr à affiner et à valider.

5.7 Intérêts des protocoles :

Plusieurs hôpitaux et services ont également relevé comme nous, l'importance d'un protocole pour harmoniser et optimiser les prises en charge. Ces constatations ont conduit à proposer des lignes directrices qui ont démontré leur intérêt. Greco et *al.* [32] ont conclu que l'introduction d'un protocole institutionnel hospitalier accompagnés d'ateliers d'éducation sur les recommandations, ont amélioré significativement la prise en charge des patients mais également réduit le temps d'hospitalisation de ces derniers. Jordan et *al.* [19] ont également réalisé une étude comparative similaire révélant que la mise en place d'un protocole institutionnel a permis de passer de 24% à 63% de patients traités selon les recommandations en vigueur. Ces résultats nous encouragent à en faire de même. Une étude comparative pourrait être réalisée dans un second temps, pour en évaluer l'impact.

VI. CONCLUSION

L'hypokaliémie est un trouble métabolique fréquemment rencontré dans les services d'urgence. Sa potentielle gravité, de part les risques de troubles de la conduction intracardiaque et son impact sur la mortalité intra hospitalière, en font une pathologie nécessitant une prise en charge réactive et adaptée qui ne laisse aucune place à l'approximation.

Sa prise en charge spécifique s'appuie sur des études, réalisées depuis de nombreuses années par les référents de différentes spécialités, le spectre de l'hypokaliémie touchant de larges secteurs de la médecine. Ainsi, il existe des recommandations spécifiques, multiples et concordantes, guidant le praticien dans sa prise en charge. Si pour certains axes de ces recommandations, la prise en charge au sein des urgences du CHU de Poitiers est plutôt concordante, on observe également une inadéquation entre celles-ci et certaines des pratiques. En effet, le choix de la bonne voie de correction est parfois inadapté, en particulier lorsque qu'un traitement oral était possible, au profit d'une recharge intraveineuse potentiellement mal encadrée. La recherche et le traitement d'une hypomagnésémie, véritable co-facteur d'hypokaliémies profondes et parfois réfractaires, restent très insuffisamment réalisés. Au demeurant, nous constatons que pour la réalisation d'un ECG, la mise en place d'une surveillance rythmique continue ou encore le traitement étiologique, les recommandations étaient globalement respectées même si des améliorations restent possibles.

Cette étude révèle la nécessité d'évaluer les pratiques professionnelles afin de développer des mesures d'amélioration, pour qu'elles soient conformes aux recommandations en vigueur. Entre autres, l'instauration d'un protocole de service permettrait d'atteindre cet objectif. Une formation du personnel, au cours de journées dédiées et une optimisation de l'utilisation des moyens techniques à disposition sont des possibilités également à exploiter.

ANNEXES

Hypokalaemia	Treatment	Comments
MILD 3.0 – 3.4 mmol/l	<p><u>Oral replacement</u></p> <p>Sando-K 2 tablets TDS (72mmol/day), or if not tolerated:</p> <p>Kay Cee L 25ml TDS (75mmol/day)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - usually asymptomatic - monitor K⁺ daily and adjust treatment accordingly - consider IV if patient cannot tolerate PO
MODERATE 2.5 – 2.9 mmol/l		
No or minor symptoms	<p><u>Oral replacement</u></p> <p>Sando-K 2 tablets QDS (96mmol/day), or if not tolerated:</p> <p>Kay Cee L 25ml QDS (100mmol/day)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - monitor K⁺ daily and adjust treatment accordingly - consider IV if patient cannot tolerate PO
SEVERE <2.5mmol/l or symptomatic		
	<p><u>Intravenous replacement</u></p> <p>40mmol KCl in 1L* 0.9% NaCl BD or TDS (glucose 5% may be used but see notes above)</p> <p>Standard infusion rate 10mmol/hr</p> <p>Maximum infusion rate 20mmol/hr</p> <p>Check Mg²⁺ level (reported automatically if K <2.8mmol/l)</p> <p>If patient hypomagnesaemic: initially give 4ml MgSO₄ 50% (8mmol) diluted to 10ml with NaCl 0.9% over 20min, then start first 40mmol KCl infusion, followed by magnesium replacement as per hypomagnesaemia policy</p>	<ul style="list-style-type: none"> - monitor K⁺ level after each 40mmol and adjust treatment accordingly⁵ - *In exceptional circumstances (e.g. patient fluid overloaded, severe heart failure etc.) it may be appropriate to give a higher concentration of potassium (e.g. 40mmol KCl in 500ml). <u>Concentrations greater than 40mmol/L are painful and may cause severe phlebitis</u>; give via the largest suitable peripheral vein using an infusion pump and monitor the infusion site very closely - seek senior guidance first. Alternatively, considered giving via a central line. Monitor patient's fluid status.
UNSTABLE ARRHYTHMIAS	Resuscitation team call 2222	

Annexe 1 : Protocole de prise en charge de l'hypokaliémie instauré en 2010 dans le Gloucestershire Hospitals - www.gloshospitals.nhs.uk consulté le 21/08/2017

hypokaliémie	traitement	rappels
ECG + BILAN TERRAIN (ATCD + TRAITEMENTS) + ETIOLOGIE + MAGNESIUM		
LEGERE 3,1- 3,5 (mmol/L)	<ul style="list-style-type: none"> - Majorer les apports alimentaires - Supplémentation Oral si besoin : <ul style="list-style-type: none"> → DIFFU-K (3 à 9 gélules/j) → Sirop KCl (3 à 9 c.à.s /j) 	<ul style="list-style-type: none"> - Bilan étiologique - Iatrogénie = adapter dose - Contrôle biologique et traitement à domicile prescrit à la sortie.
MODEREE 2,5 – 3,0 (mmol/L) SANS SYMPTÔME	<ul style="list-style-type: none"> - Privilégier le traitement oral <ul style="list-style-type: none"> → DIFFU-K (3 à 9 gélules/j) → Sirop KCl (3 à 9 c.à.s /j) - Si intolérance per os = traitement intraveineux (idem SEVERE) 	<ul style="list-style-type: none"> - LEGERE + - Kaliémie/24h - Magnésémie + IONO Ur.
SEVERE < 2,5 mmol/L et/ou symptômes	<ul style="list-style-type: none"> - Recharge intraveineuse, au PSE et sous contrôle scope. <ul style="list-style-type: none"> → 40 mmol KCl dans NaCl 0,9% → Débit 10mmol/h → sur 4 à 6h selon tolérance - Supplémenter en magnésium : dose de charge 2g en 30 min IV puis 3 à 6g/24h 	<ul style="list-style-type: none"> - LEGERE + MODEREE + - contrôle kaliémie en fin de recharge, objectif > 3mmol/L - Avis réanimation/USC - voie centrale si besoins plus importants
Arythmie instable	<ul style="list-style-type: none"> - AVIS REANIMATION (43004) - MESURES DE REANIMATION ADAPTEES 	

Annexe 2 : Exemple de protocole de prise en charge de l'hypokaliémie aux urgences

BIBLIOGRAPHIE

1. Marti G, Schwarz C, Leichtle AB, Fiedler G-M, Arampatzis S, Exadaktylos AK, et al. Etiology and symptoms of severe hypokalemia in emergency department patients. *Eur J Emerg Med.* févr 2014;21(1):46-51.
2. Paltiel O, Salakhov E, Ronen I, Berg D, Israeli A. Management of severe hypokalemia in hospitalized patients: a study of quality of care based on computerized databases. *Arch Intern Med.* 23 avr 2001;161(8):1089-95.
3. Gennari FJ. Hypokalemia. *N Engl J Med.* 13 août 1998;339(7):451-8.
4. Gennari FJ. Disorders of potassium homeostasis. Hypokalemia and hyperkalemia. *Crit Care Clin.* avr 2002;18(2):273-288, vi.
5. Blanning A, Westfall JM, Shaughnessy AF. Clinical inquiries. How soon should serum potassium levels be monitored for patients started on diuretics? *J Fam Pract.* mars 2001;50(3):207-8.
6. Macdonald JE, Struthers AD. What is the optimal serum potassium level in cardiovascular patients? *J Am Coll Cardiol.* 21 janv 2004;43(2):155-61.
7. Conway R, Creagh D, Byrne DG, O'Riordan D, Silke B. Serum potassium levels as an outcome determinant in acute medical admissions. *Clin Med (Lond).* juin 2015;15(3):239-43.
8. P. Garcia, D. Grimaud, M. Belhoula. Les dyskaliémies - Conférences d'actualisation 1999. Elsevier, Paris. 1999;407-33.
9. Halperin ML, Kamel KS. Potassium. *Lancet.* 11 juill 1998;352(9122):135-40.
10. Cohn JN, Kowey PR, Whelton PK, Prisant LM. New guidelines for potassium replacement in clinical practice: a contemporary review by the National Council on Potassium in Clinical Practice. *Arch Intern Med.* 11 sept 2000;160(16):2429-36.
11. Kim G-H, Han JS. Therapeutic approach to hypokalemia. *Nephron.* 2002;92 Suppl 1:28-32.
12. Schaefer TJ, Wolford RW. Disorders of Potassium. *Emergency Medicine Clinics of North America.* août 2005;23(3):723-47.
13. Alfonzo AVM, Isles C, Geddes C, Deighan C. Potassium disorders—clinical spectrum and emergency management. *Resuscitation.* juill 2006;70(1):10-25.
14. Corraze H, Levraut J. Hypokaliémies. *Journal Européen des Urgences.* juin 2007;20(2):86-90.
15. Ashurst J, Sergeant SR, Wagner BJ, Kim J. Evidence-based management of potassium disorders in the emergency department [digest]. *Emerg Med Pract.* 22 nov 2016;18(11 Suppl Points & Pearls):S1-2.

16. Auvet A, A. Guillon, F. Espitalier, D. Elaroussi, M. Laffon, P.-F. Dequin. Étude de concordance des résultats de natrémie, de kaliémie et d'hémoglobine issus des automates délocalisés de gazométrie et des laboratoires de référence, dans des conditions de pratique clinique. *SRLF et Springer-Verlag*. janv 2013;22(S1):175-7.
17. Moro J, Bellik S, Parisse S, Fourniès P, Baris S, Boucharé G, et al. Biologie embarquée vs biologie hospitalière : validation d'un nouveau système d'analyse délocalisé pour le dosage de différents paramètres biologiques (gaz du sang, électrolytes et lactate). *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*. 1 sept 2014;33:A254.
18. Gupta S, Gupta AK, Singh K, Verma M. Are sodium and potassium results on arterial blood gas analyzer equivalent to those on electrolyte analyzer? *Indian J Crit Care Med*. avr 2016;20(4):233-7.
19. Jordan M, Caesar J. Hypokalaemia: Improving the investigation, management and therapeutic monitoring of hypokalaemic medical inpatients at a district general hospital. *BMJ Qual Improv Rep*. 2015;4(1).
20. Tsuji H, Venditti FJ, Evans JC, Larson MG, Levy D. The associations of levels of serum potassium and magnesium with ventricular premature complexes (the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol*. 1 août 1994;74(3):232-5.
21. Krijthe BP, Heeringa J, Kors JA, Hofman A, Franco OH, Witteman JCM, et al. Serum potassium levels and the risk of atrial fibrillation: the Rotterdam Study. *Int J Cardiol*. 15 oct 2013;168(6):5411-5.
22. Kjeldsen K. Hypokalemia and sudden cardiac death. *Exp Clin Cardiol*. 2010;15(4):e96-99.
23. Ahmed A, Zannad F, Love TE, Tallaj J, Gheorghiade M, Ekundayo OJ, et al. A propensity-matched study of the association of low serum potassium levels and mortality in chronic heart failure. *Eur Heart J*. juin 2007;28(11):1334-43.
24. Huang C-L, Kuo E. Mechanism of hypokalemia in magnesium deficiency. *J Am Soc Nephrol*. oct 2007;18(10):2649-52.
25. Baehler RW, Work J, Kotchen TA, McMorrow G, Guthrie G. Studies on the pathogenesis of Bartter's syndrome. *The American Journal of Medicine*. 1 déc 1980;69(6):933-8.
26. Whang R, Whang DD, Ryan MP. Refractory Potassium Repletion: A Consequence of Magnesium Deficiency. *Arch Intern Med*. 1 janv 1992;152(1):40-5.
27. Pepin J, Shields C. Advances in diagnosis and management of hypokalemic and hyperkalemic emergencies. *Emerg Med Pract*. févr 2012;14(2):1-17; quiz 17-18.
28. Arampatzis S, Funk G-C, Leichtle AB, Fiedler G-M, Schwarz C, Zimmermann H, et al. Impact of diuretic therapy-associated electrolyte disorders present on admission to the emergency department: a cross-sectional analysis. *BMC Med*. 27 mars 2013;11:83.

29. Widmer P, Maibach R, Künzi UP, Capaul R, Mueller U, Galeazzi R, et al. Diuretic-related hypokalaemia: the role of diuretics, potassium supplements, glucocorticoids and beta 2-adrenoceptor agonists. Results from the comprehensive hospital drug monitoring programme, berne (CHDM). *Eur J Clin Pharmacol.* 1995;49(1-2):31-6.
30. Khoo KSF, Lau SY, Li JY, Yong TY. Diuretic-associated electrolyte disorders in the elderly: risk factors, impact, management and prevention. *Curr Drug Saf.* 2014;9(1):2-15.
31. Jensen HK, Brabrand M, Vinholt PJ, Hallas J, Lassen AT. Hypokalemia in Acute Medical Patients: Risk Factors and Prognosis. *The American Journal of Medicine.* janv 2015;128(1):60-67.e1.
32. Greco A, Rabito G, Pironi M, Bissig M, Parlato S, Andreocchi L, et al. Hypokalaemia in hospitalised patients. *Swiss Med Wkly.* 2016;146:w14320.



UNIVERSITE DE POITIERS



Faculté de Médecine et de
Pharmacie

SERMENT



En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses
! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

